

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004723

International filing date: 10 March 2005 (10.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-067741
Filing date: 10 March 2004 (10.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

10.3.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2004年 3月10日

出願番号
Application Number: 特願2004-067741

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

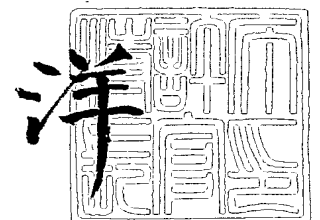
JP 2004-067741

出願人
Applicant(s): 独立行政法人科学技術振興機構

2005年 4月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



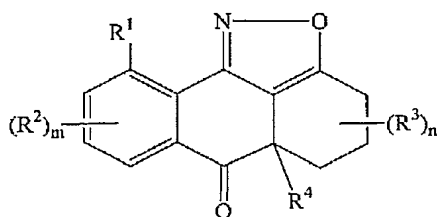
【書類名】 特許願
【整理番号】 P04-043
【提出日】 平成16年 3月10日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C09B 1/00
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市南区大岡 3 - 3 4 - 4 9
 【氏名】 鈴木 啓介
【特許出願人】
 【識別番号】 503360115
 【氏名又は名称】 独立行政法人科学技術振興機構
【代理人】
 【識別番号】 100092783
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小林 浩
 【電話番号】 03-3273-2611
【選任した代理人】
 【識別番号】 100095360
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 片山 英二
【選任した代理人】
 【識別番号】 100093676
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小林 純子
【選任した代理人】
 【識別番号】 100112726
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 黒田 薫
【選任した代理人】
 【識別番号】 100114409
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 古橋 伸茂
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 157061
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0316698

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

下記一般式 (I) :

【化 1】



(I)

(式中、 R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

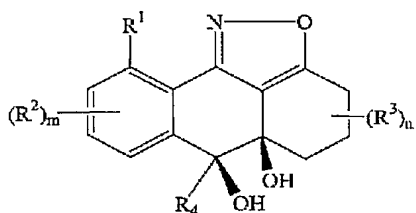
R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

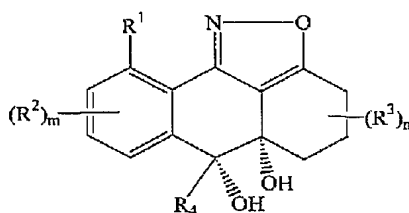
m は0～3の整数を示し；そして n は0～6の整数を示す)で示される多環性ケトン化合物を製造する製造方法であって、

下記式 (II a) 又は (II b) :

【化 2】



(IIa)



(IIb)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記と同様である)で示される化合物を、酸性条件下で処理することの特徴とする多環化合物製造方法。

【請求項 2】

触媒の存在下で、前記処理を行う前記請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

前記触媒が、ルイス酸、プロトン酸、及びこれらの混合物から選ばれる前記請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 4】

前記プロトン酸が、塩化水素等の鉱酸、アルカンスルホン酸、カルボン酸、及びこれらの混合物から選ばれる前記請求項 3 に記載の製造方法。

【請求項 5】

—78℃～150℃の温度で、0.1時間～50時間処理される前記請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 6】

—30℃～40℃の温度で、1時間～20時間処理される前記請求項 1 に記載の製造方法。

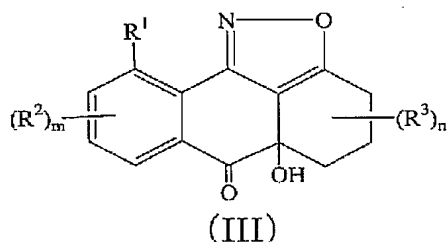
【請求項 7】

前記溶媒が、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロエチレン、ジクロロエチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド及びジメチルケトン、水、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン及びこれらの混合物から選ばれる前記請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 8】

下記一般式 (III) :

【化 3】



(式中、R¹は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよいC₁～C₁₀アルコキシ基又は置換されていてもよいC₁～C₂₀炭化水素基を示し；

R²はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC₁～C₁₀アルコキシ基、置換されていてもよいC₁～C₁₀アシル基、置換されていてもよいC₁～C₂₀炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個のR²が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

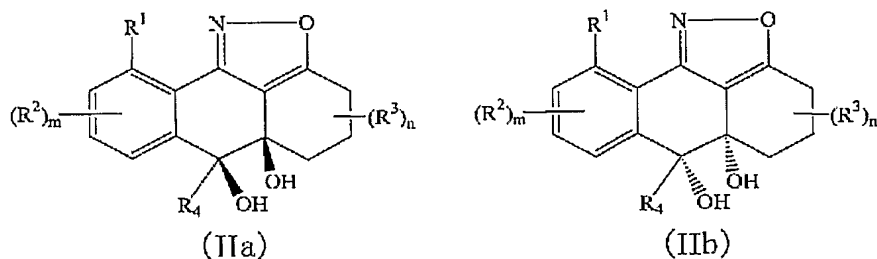
R³はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいC₁～C₁₀アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよいC₆～C₂₀炭化水素基を示すか、あるいは2個のR³が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

mは0～3の整数を示し；そしてnは0～6の整数を示す)で示される化合物を下記式 (IV)



(式中、Mは金属を示し、R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC₁～C₁₀アルコキシ基、置換されていてもよいC₁～C₁₀アシル基、置換されてもよいC₁～C₁₀アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよいC₁～C₂₀炭化水素基を示す)で示される化合物の存在下での処理することを含む製造方法を用いて、下記式 (IIa) 又は (IIb) :

【化 4】

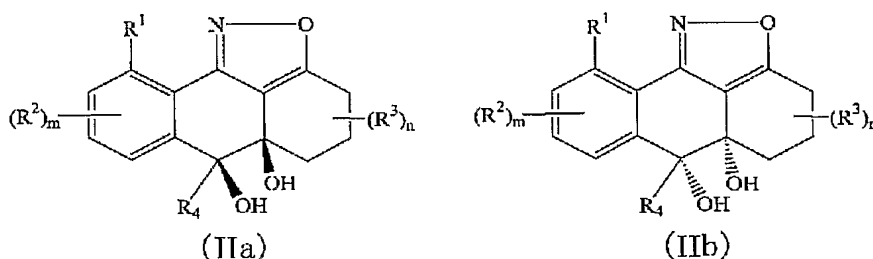


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記と同様である)
で示される化合物を製造する製造方法。

【請求項 9】

下記式 (IIa) 又は (IIb) :

【化 5】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記と同様である) で示される化合物が単一の異性体として得られる、前記請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 10】

上記式 (IIa) 又は (IIb) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記と同様である) で示される化合物が、 $-120^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で、 0.01 時間 ~ 5 時間処理されて製造される前記請求項 7 に記載の製造方法。

【請求項 11】

上記式 (IIa) 又は (IIb) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記と同様である) で示される化合物が、 $-100^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$ の温度で、 0.05 時間 ~ 1 時間処理される前記請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 12】

上記式 (IIa) 又は (IIb) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記と同様である) で示される化合物の製造において、前記溶媒が、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロエチレン、ジクロロエチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、 N 、 N -ジメチルホルムアミド及びジメチルケトン、水、 $1,4$ -ジオキサン、 $1,2$ -ジメトキシエタン及びこれらの混合物から選ばれる前記請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 13】

R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基を示し； R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基を示すか、あるいは 2 個の R^2 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい $5 \sim 6$ 員環の炭化水素基を形成し； R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を示すか、あるいは 2 個の R^3 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよ

い5～6員環の炭化水素基を形成し； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1\sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1\sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1\sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよい $C_1\sim C_{10}$ アルケニル基、置換されてもよい $C_1\sim C_{10}$ アルキニル基は置換されてもよいフェニル基を示し；Mは金属を示し；
mは0～2の整数を示し；そしてnは0～4の整数を示す前記請求項1又は8に記載の製造方法。

【請求項14】

R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、 $C_1\sim C_5$ アルコキシ基又は $C_1\sim C_5$ アルコキシ $C_1\sim C_5$ アルコキシ基を示し； R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1\sim C_{10}$ アルキル基又は置換されていてもよい $C_1\sim C_{10}$ アルコキシ基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に6員環の炭化水素基を形成し； R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基又は置換されていてもよい $C_1\sim C_{10}$ アルキル基を示し、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に6員環の炭化水素基を形成し； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1\sim C_5$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1\sim C_5$ アシル基、置換されてもよい $C_1\sim C_5$ アルキル基、置換されてもよい $C_1\sim C_5$ アルケニル基、置換されてもよい $C_1\sim C_5$ アルキニル基、又は置換されてもよいフェニル基を示し；Mは、リチウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム又は亜鉛を示し；mは0又は1を示し；そしてnは0～3の整数を示す前記請求項1又は8に記載の製造方法。

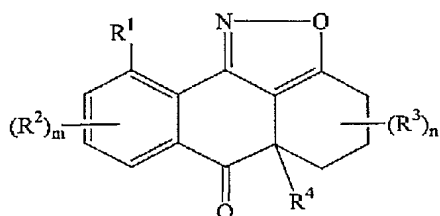
【請求項15】

R^1 は水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、メトキシ基又はメトキシメトキシ基； R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基又は $C_1\sim C_3$ アルキル基又は置換されていてもよい $C_1\sim C_3$ アルコキシ基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に縮合ベンゼン環を形成し； R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、又は置換されていてもよい $C_1\sim C_3$ アルキル基を示すか、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に縮合シクロヘキシル環を形成し； R^4 は置換されてもよい $C_1\sim C_3$ アルキル基、ビニル基、フェニル基又はトリル基を示し；Mは、リチウムを示し；mは0又は1を示し；そしてnは0又は1を示す前記請求項1又は8に記載の製造方法。

【請求項16】

下記一般式(I)：

【化6】



(I)

(式中、 R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1\sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1\sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1\sim C_{10}$ アル

コキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し； R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を形成し； m は0～2の整数； n が0～4の整数を示す)で示される多環性ケトン化合物。

【請求項17】

R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基を示し； R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい5～6員環の炭化水素基を形成し； R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を示すか、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい5～6員環の炭化水素基を形成し； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、又は置換されてもよいフェニル基を示し； m は0～2の整数； n が0～4の整数を示す前記請求項16に記載の多環性ケトン化合物。

【請求項18】

R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基又は $C_1 \sim C_5$ アルコキシ $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基を示し； R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に6員環の炭化水素基を形成し； R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を示し、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に6員環の炭化水素基を形成し； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基、又は置換されてもよいフェニル基を示し； m は0又は1を示し；そして n は0～3の整数を示す前記請求項16に記載の多環性ケトン化合物。

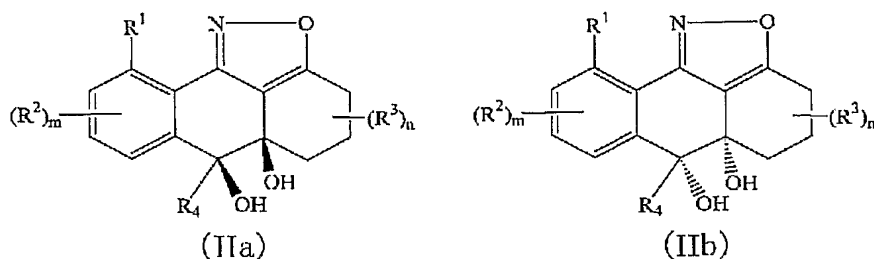
【請求項19】

R^1 は水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、メトキシ基又はメトキシメトキシ基； R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基又は $C_1 \sim C_3$ アルキル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に縮合ベンゼン環を形成し； R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基を示すか、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に縮合シクロヘキシル環を形成し； R^4 は置換されてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基又はトリル基を示し； m は0又は1を示し；そして n は0又は1を示す前記請求項16に記載の多環性ケトン化合物。

【請求項 20】

下記式 (IIa) 又は (IIb) :

【化 7】



(式中、 R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基で示され； m は0～2の整数； n が0～4の整数を示す)で示される多環性化合物。

【書類名】明細書

【発明の名称】多環性ケトン化合物及びその製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、選択的に得られた α -ケトールに対し種々のアルキル金属を付加させると、それぞれ対応する付加体が、高い立体選択性で得られることに関する。また、酸性条件下における転移反応によって、イソオキサゾール骨格を有する化合物及びアントラキノ骨格等を有する多環性ケトン化合物の合成法に関する。本発明は、多環性ケトン化合物を有する医薬化合物、農薬化合物、染料化合物およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、多環性化合物に関して、核間位に第4級不正炭素原子を有する化合物を立体選択的に合成する手法は極めて少なく、ほとんど知られていない。

【0003】

また、各種の生理活性化合物や機能性材料には、しばしば多環性化合物が含まれている。例えば、ある置換アントラキノ化合物は、従来、染料として知られている。例えば、アントラキノンの α 位にアミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基を有し、その他の位置にスルホン酸基を有する化合物はアントラキノ系酸性染料として公知である。より具体的には、アントラキノアイリス R、アントラキノバイオレット R N, 3 R N、アントラキノブルー R X O、アントラシアニンなどが染料として製造・販売されている。また、ある種のアントラキノ化合物は、抗腫瘍剤、写真材料としての用途が見出されている。

このようにアントラキノ骨格等を有する多環性ケトン化合物は、種々の工業的に有用な用途を有するものの、反応条件、反応段階数、適用範囲などの点で満足すべき合成方法は必ずしも多くない。そこで、種々のアントラキノ骨格等を有する多環性ケトン化合物を立体選択的に合成する方法が望まれていた。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

多環性化合物に関して、核間位に第4級不正炭素原子を有する化合物を立体選択的に合成すること。

【課題を解決するための手段】

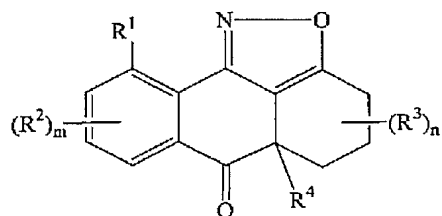
【0005】

本発明者らは、アントラキノ骨格等を有する多環性ケトン化合物を合成する方法について種々検討した結果、例えば生理活性天然有機化合物等に見られる、アントラキノ骨格等を有する多環性ケトン化合物を立体選択的に高収率に合成できることを見出した。

【0006】

即ち、本発明の第1の態様は、下記一般式 (I) :

【化8】



(I)

(式中、 R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素

基を示し；

R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

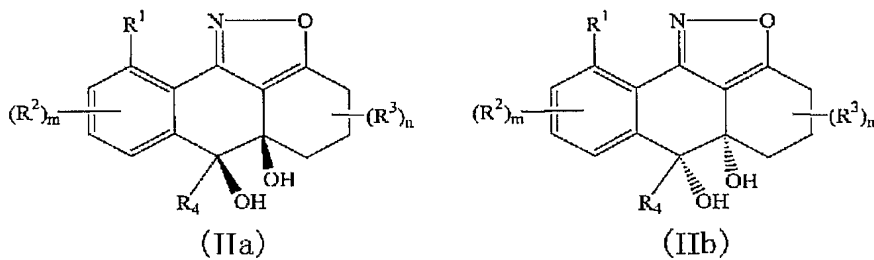
R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

mは0～3の整数を示し；そしてnは0～6の整数を示す)で示される多環性ケトン化合物を製造する製造方法であって、

下記式 (II a) 又は (II b)：

【化9】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m及びnは上記と同様である)で示される化合物を、酸性条件下で処理することを特徴とする多環化合物製造方法である。

【0007】

また、本発明の第1の態様における前記処理は触媒の存在下で行うことが好ましい。その触媒としては、好ましくは、ルイス酸、プロトン酸、及びこれらの混合物から選ばれる。また、前記プロトン酸は、塩化水素等の鉱酸、アルカンスルホン酸、カルボン酸、及びこれらの混合物から選ばれることが好ましい。また、前記アルカンスルホン酸としては、トリフルオロメタンスルホン酸 (CF_3O_3HS であることが好ましい。

【0008】

本発明の第1の態様において、 $-78^\circ C \sim 150^\circ C$ の温度で、0.1時間～50時間処理されることが好ましく、 $-30^\circ C \sim 40^\circ C$ の温度で、1時間～20時間処理されることがさらに好ましい。

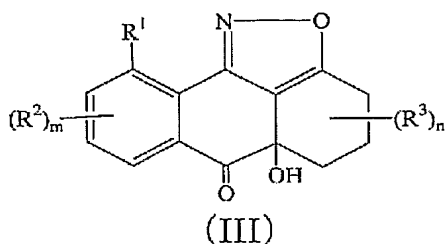
【0009】

本発明の第1の態様において、前記溶媒が、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロエチレン、ジクロロエチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド及びジメチルケトン、水、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン及びこれらの混合物から選ばれることが好ましい。

【0010】

本発明の第2の態様は、下記一般式 (III)：

【化10】



(式中、 R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

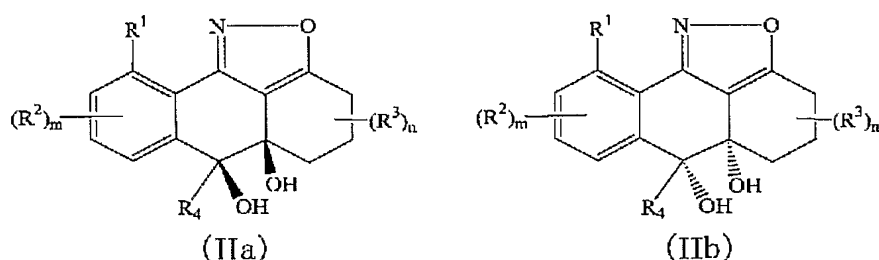
R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

m は0～3の整数を示し；そして n は0～6の整数を示す)で示される化合物を下記式(IV)



(式中、 M は金属を示し、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示す)で示される化合物の存在下での処理することを含む製造方法を用いて、下記式(IIa)又は(IIb)：

【化11】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記と同様である)で示される化合物を製造する製造方法である。

【0011】

また、本発明の第2の態様において、上記一般式(IIa)又は(IIb)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記と同様である)で示される化合物が単一の異性体として得られる。

【0012】

本発明の第2の態様において、上記一般式(IIa)又は(IIb)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記と同様である)で示される化合物が、 $-120^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ の温度で、0.01時間～5時間処理されて製造されることが好ましく、 $-100^\circ\text{C} \sim -20^\circ\text{C}$ の温度で、0.05時間～1時間処理されることがさらに好ましい。

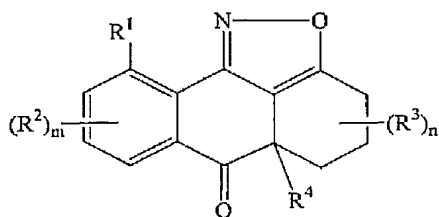
【0013】

本発明の第2の態様において、上記一般式 (I I a) 又は (I I b) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記と同様である) で示される化合物を製造するための処理で用いられる前記溶媒が、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロエチレン、ジクロロエチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド及びジメチルケトン、水、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン及びこれらの混合物から選ばれる製造方法を提供する。

【0014】

本発明の第3の態様は、下記一般式 (I) :

【化12】



(I)

(式中、 R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5~7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4~6員環の炭化水素基を形成し；

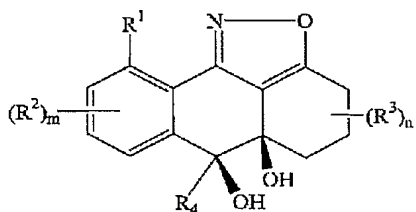
R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4~6員環の炭化水素基を形成し；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を形成し； m は0~2の整数； n が0~4の整数を示す) で示される多環性ケトン化合物である。

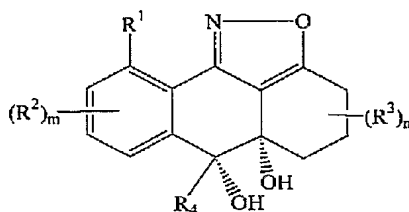
【0015】

本発明の第4の態様は、下記一般式 (I I a) 又は (I I b) :

【化13】



(IIa)



(IIb)

(式中、 R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し； R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基で示され； m は0～2の整数； n が0～4の整数を示す)で示される多環性化合物である。

【0016】

本発明において、好ましくは、 R^1 は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基であり；より好ましくは、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基又は $C_1 \sim C_5$ アルコキシ $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基であり；さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、メトキシ基又はメトキシメトキシ基である。

【0017】

また、本発明において、好ましくは、 R^2 は、それぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい5～6員環の炭化水素基であり；より好ましくは、それぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に6員環の炭化水素基であり；さらに好ましくは、それぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基又は $C_1 \sim C_3$ アルキル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基を示すか、あるいは2個の R^2 が隣接する炭素原子と共に縮合ベンゼン環である。

【0018】

また、本発明において、好ましくは、 R^3 は、それぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を示すか、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい5～6員環の炭化水素基であり；より好ましくは、それぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を示し、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に6員環の炭化水素基であり；さらに好ましくは、それぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基を示すか、あるいは2個の R^3 が隣接する炭素原子と共に縮合シクロヘキシル環である。

【0019】

また、本発明において、好ましくは、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルケニル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキニル基は置換されてもよいフェニ

ル基であり；より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1\sim C_5$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1\sim C_5$ アシル基、置換されてもよい $C_1\sim C_5$ アルキル基、置換されてもよい $C_1\sim C_5$ アルケニル基、置換されてもよい $C_1\sim C_5$ アルキニル基、又は置換されてもよいフェニル基であり；さらに好ましくは、置換されてもよい $C_1\sim C_3$ アルキル基、ビニル基、フェニル基又はトリル基である。

【0020】

本発明において、好ましくは、Mは、リチウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム又は亜鉛等の金属である。

【0021】

本発明において、mは具体的には0～2の整数；より具体的には、0又は1である。nは具体的には0～4の整数であり、より具体的には0～3の整数、さらに具体的には0又は1である。

【0022】

本明細書中、「 $C_1\sim C_{20}$ 炭化水素基」は、飽和若しくは不飽和の非環式であってもよいし、飽和若しくは不飽和の環式であってもよい炭化水素基をいい、非環式の場合には、線状でもよいし、枝分かれしていてもよい。 $C_1\sim C_{20}$ 炭化水素基としては、例えば、 $C_1\sim C_{20}$ アルキル基、 $C_2\sim C_{20}$ アルケニル基、 $C_2\sim C_{20}$ アルキニル基、 $C_3\sim C_{20}$ アリル基、 $C_4\sim C_{20}$ アルキルジエニル基、 $C_4\sim C_{20}$ ポリエニル基、 $C_6\sim C_{18}$ アリール基、 $C_6\sim C_{20}$ アルキルアリール基、 $C_6\sim C_{20}$ アリールアルキル基、 $C_4\sim C_{20}$ シクロアルキル基、 $C_4\sim C_{20}$ シクロアルケニル基、($C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル) $C_1\sim C_{10}$ アルキル基などが挙げられる。

【0023】

本発明で用いられる $C_1\sim C_{20}$ 炭化水素基としては、より具体的には、 $C_1\sim C_{10}$ アルキル基、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニル基、 $C_2\sim C_{10}$ アルキニル基、 $C_3\sim C_{10}$ アリル基、 $C_4\sim C_{10}$ アルキルジエニル基、 $C_4\sim C_{10}$ ポリエニル基、 $C_6\sim C_{10}$ アリール基、 $C_6\sim C_{12}$ アルキルアリール基、 $C_6\sim C_{12}$ アリールアルキル基、 $C_4\sim C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_4\sim C_{10}$ シクロアルケニル基などが挙げられる。

【0024】

本明細書中、「アルキル基」とは、線状でもよいし、枝分かれしてもよいアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

【0025】

本明細書中、「アルケニル基」としては、1～3個の2重結合を有する炭素数2～10の直鎖または分岐鎖のアルケニル基が挙げられ、具体的には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルエテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、1, 3-オクタジエニル、2-ノネニル、1, 3-ノナジエニル、2-デセニル等が挙げられる。

【0026】

「アルキニル基」としては、1～3個の3重結合を有する炭素数2～10の直鎖または分岐鎖のアルキニル基が挙げられ、具体的には、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、1-オクチニル、6-メチル-1-ヘプチニル、2-デシニル等が挙げられる。

【0027】

「シクロアルキル基」としては、例えば炭素数3～10のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。低級シクロアルキル基としては、炭素数3～6のシクロアル

キル基が挙げられる。

【0028】

「アルコキシ基」とは、アルキル基が結合したオキシ基をいい、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。

【0029】

「アシル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ピバロイル、バレリル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、ナフトイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル等が挙げられる。

【0030】

「アリール基」としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基などのナフチル基、2-インデニル基などのインデニル基、2-アンスリル基などのアンスリル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基などのトリル基、ビフェニル基などが挙げられる。

【0031】

「シリルオキシ基」としては、例えば、ジメチルシリルオキシ、ジエチルシリルオキシ、トリメチルシリルオキシ、トリエチルシリルオキシ、トリメトキシシリルオキシ、トリエトキシシリルオキシ、ジフェニルメチルシリルオキシ、トリフェニルシリルオキシ、トリフェノキシシリルオキシ、ジメチルメトキシシリルオキシ、ジメチルフェノキシシリルオキシ、メチルメトキシフェニルオキシなどが挙げられる。

【0032】

「複素環基」としては、例えば1~3個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する5~7員環の飽和複素環基または不飽和複素環基が挙げられる。飽和複素環基としては、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チアモルホリニル、ピペラジニルが挙げられる。不飽和複素環基としては、例えば、フリル、チエニル、インドリル、イソチアゾリル等が挙げられる。

「4~6員環の炭化水素基」としては、例えば、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル等が挙げられる。

【0033】

また、炭化水素基、複素環基などに置換され得る基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基など）、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、エチルメチルアミノ基など）、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など）、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基など）、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基（例、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基など）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、ホルミルアミノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボキサミド基、C₁₋₆アルコキシカルボキサミド基（例、メトキシカルボキサミド基、エトキシカルボキサミド基、プロポキシカルボキサミド基、ブトキシカルボキサミド基など）、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基など）、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基（例、アセトキシ基、プロパノイルオキシ基など）、C₁₋₆アルコキ

シカルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、プロポキシカルボニルオキシ基、ブトキシカルボニルオキシ基など）、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基など）、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基（例、ジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基など）などが挙げられる。これらの置換基が置換される数は特に限定されないが、例えば、これらの置換基は1～5、より具体的には1～3個置換される。

【発明の効果】

【0034】

本発明の反応は、触媒的に進行できる。また、本発明によれば、高度に官能基化された多環性ケトン化合物を提供でき、各種の天然物合成、特に芳香環と脂環式構造を併せ持つ化合物の合成に有用である。

さらに、本発明の反応は高い立体選択性を有する反応であるから、出発物質における不斉情報を最終生成物の光学純度に反映することができることを見出した。

【発明を実施するための最良の形態】

【0035】

以下、本発明の製造方法についてより詳細に説明する。

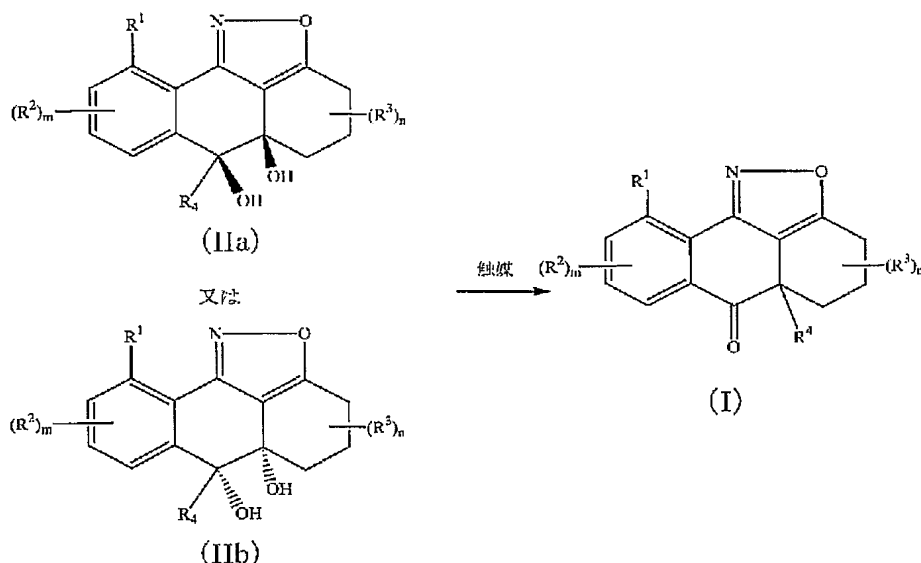
【0036】

本発明の多環性化合物は、例えば、下記スキーム1に示す方法によって製造できる。

【0037】

スキーム1

【化14】



（上記式中、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記と同意義を示す）

【0038】

上記スキーム1において、一般式(IIa)又は一般式(IIb)で示される化合物を、酸性条件下で、触媒存在下で処理するとピナコール型等の転移反応が進行し、核間位の水酸基がアルキル基に置換された一般式(I)で示される化合物が得られる。この際、一般式(IIa)と一般式(IIb)とのどちらか一方を選択することによって、 R^4 の結合する方向を決定することができる。

【0039】

ここで用いられる好適な触媒は、酸であることが好ましい。例えば、酸として、ルイス酸、プロトン酸、及びこれらの混合物から選ばれることが好ましい。また、前記プロトン酸として、塩化水素等の鉱酸、アルカンスルホン酸、カルボン酸、及びこれらの混合物等

から選ばれることが好ましい。また、前記アルカンスルホン酸として、トリフルオロメタンスルホン酸が用いられることが好ましい。前記酸の使用量は、上記一般式 (II a) 又は (II b) で示される化合物 1 モルに対し、0.05~0.4 モル、好ましくは 0.05~0.2 モルである。

【0040】

この反応は、溶媒の不存在下または反応に不活性な溶媒中で行なわれる。この反応で用いられ得る反応に不活性な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロエチレン、ジクロロエチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド及びジメチルケトン、水、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒のうち、1,1-ジクロロエチレンが好適に用いられる。

【0041】

上記反応は、例えば、 -78°C ~ 150°C 、好ましくは、 -30°C ~ 40°C の温度で、0.1時間~50時間、好ましくは、0.1時間~5時間行われる。この反応は、通常、常圧で行われるが、必要に応じて減圧下または加圧下で行うことができる。

このようにして得られた反応混合物から、必要に応じて、例えば、各種クロマトグラフィーなどの分離手段によって目的とする式 (I a) 又は (I b) の化合物を単離することができる。

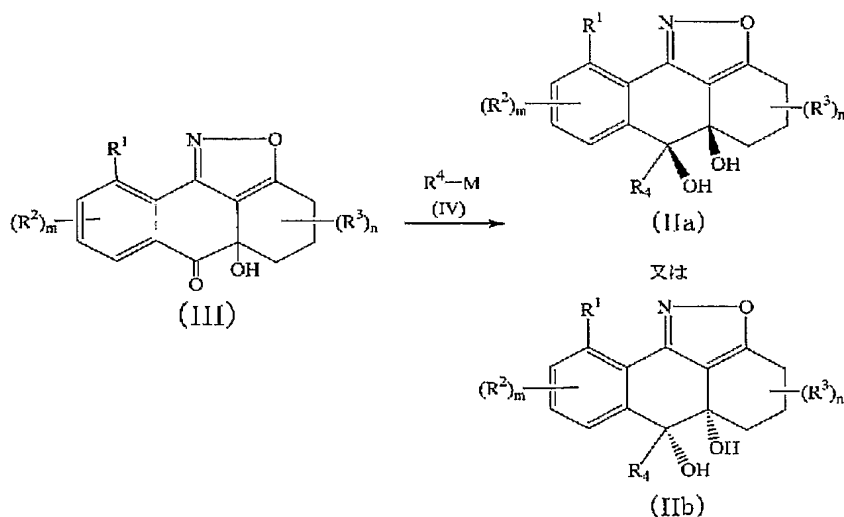
【0042】

上記スキーム 1 において用いられた上記一般式 (II a) 又は (II b) で示される化合物は、公知であるか、あるいは下記スキーム 2 の方法によって合成することができる。

【0043】

スキーム 2

【化 15】



(上記式中、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、M、m及びnは上記と同意義を示す)

【0044】

上記スキーム 2 において、一般式 (II a) 又は (II b) で示される化合物は、一般式 (III) で示される化合物にアルキル金属を付加させると、それぞれに対応する付加体 (R^4) が高い立体選択性で得られる。一般式 (IV) で示される $\text{R}^4\text{-M}$ の存在下で、溶媒不存在下または反応に不活性な溶媒中で反応させることによって得ることができる。 $\text{R}^4\text{-M}$ の使用量は、上記一般式 (III) で示される化合物 1 モルに対し、約 2~5 モル、好ましくは約 2~3 モルである。

【0045】

この反応で用いられ得る反応に不活性な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール

ル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロエチレン、ジクロロエチレン、クロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド及びジメチルケトン、水、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。上記反応においては、テトラヒドロフラン溶媒が好ましく用いられる。

【0046】

上記反応は、例えば、 -120°C ～ 40°C 、好ましくは、 -100°C ～ -20°C の温度で、0.01時間～5時間、好ましくは、0.05時間～1時間行われる。この反応は、通常、常圧で行われるが、必要に応じて減圧下または加圧下で行うことができる。

このようにして得られた反応混合物から、必要に応じて、例えば、各種クロマトグラフィーなどの分離手段によって、上記一般式 (I I) で示される化合物を得ることができる。

【0047】

以上のようにして得られる本発明、上記一般式 (I) で示される多環性ケトン化合物は、公知の方法に基づいてさらに化学修飾することによって、有用な医薬化合物、農薬化合物、染料化合物、写真材料用化合物などに変換することができる。

【実施例】

【0048】

以下、本発明を実施例に基づいて説明する。ただし、本発明は、下記の実施例に制限されるものではない。

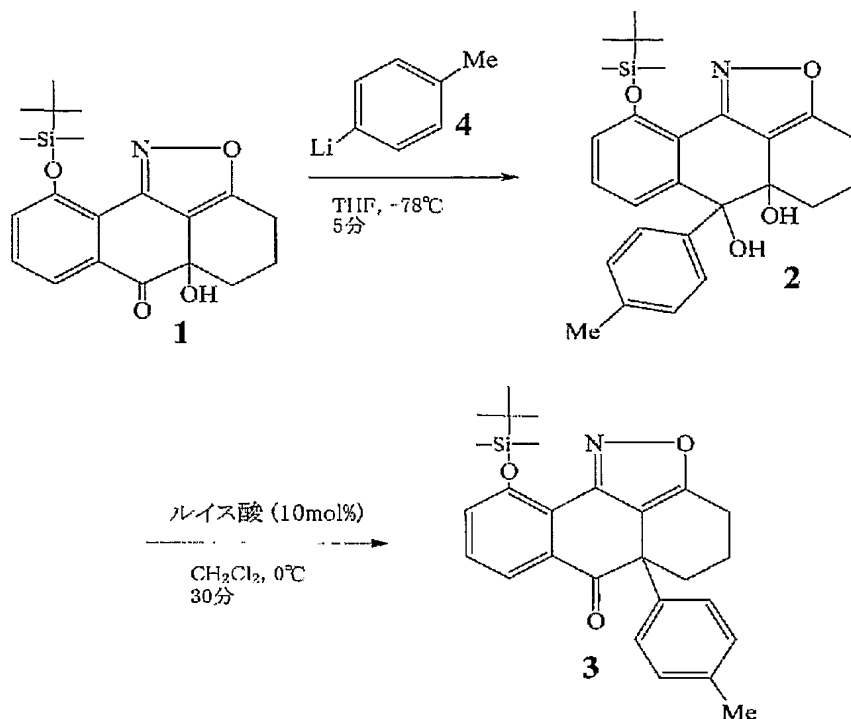
【0049】

(5a-(4-メチルフェニル)-10-(2,2-ジメチルエチル)ジメチルシリルオキシ-6-オキソ-3,4,5,5a-テトラヒドロアントラ[9,1-cd]isoxazole) の合成

ケトン 3 ((5a-(4-メチルフェニル)-10-(2,2-ジメチルエチル)ジメチルシリルオキシ-6-オキソ-3,4,5,5a-テトラヒドロアントラ[9,1-cd]isoxazole)) (5a-(4-methylphenyl)-10-(2,2-dimethylethyl)dimethylsililoxy-6-oxo-3,4,5,5a-tetrahydroanthra[9,1-cd]isoxazole) は、下記の示す反応によって製造される。即ち、ケトン 3 は、ケトール 1 (10-(2,2-ジメチルエチル)ジメチルシリルオキシ-5a-ヒドロキシ-6-オキソ-3,4,5,5a-テトラヒドロアントラ[9,1-cd]イソキサゾール) (10-(2,2-dimethylethyl)dimethylsililoxy-5a-hydroxy-6-oxo-3,4,5,5a-tetrahydroanthra[9,1-cd]isoxazole) に p-トリルリチウム 4 を反応させて、ジオール 2 (10-(2,2-ジメチルエチル)ジメチルシリルオキシ-5a,6-ジヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)-3,4,5,5a-テトラヒドロアントラ[9,1-cd]イソキサゾール) (10-(2,2-dimethylethyl)dimethylsililoxy-5a,6-dihydroxy-6-(4-methylphenyl)-3,4,5,5a-tetrahydroanthra[9,1-cd]isoxazole) を製造させる工程 (第 1 工程)、および、ルイス酸を触媒として、ジオール 2 をピナコール型の転移反応が進行し、核間位の水酸基がアルキル基に置換されたケトン 3 を合成する工程 (第 2 工程) を経て製造される。

以下に、それらの 2 つの工程を、下記の反応式にしたがって説明する。

【化16】



【0050】

第1工程

4-ブプロトリエン (0.52 mL, $d=1.39$ g/mL, 4.2 mmol) の THF 溶液 (5.0 mL) を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (2.4 mL, 1.6 M hexane solution, 3.8 mmol) を加えた。そのままの温度で 20 分攪拌し、*p*-トリルリチウム 4 を合成した。当該溶液に、ケトール 1 (475 mg, 1.28 mmol) の THF 溶液 (5.0 mL) を 10 分かけて加えた。5 分攪拌した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、反応を停止した。

生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別したのち、ろ液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 86/14) で精製し、白色固体としてジオール 2 (546 mg, 92%) を得た。

得られたジオール 2 の物理化学性状は下記の通りである。

【0051】

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.29 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.89–7.05 (m, 5H), 4.07 (s, 1 H), 2.77 (dd, 1 H, $J = 17.6, 4.7$ Hz), 2.33–2.45 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.00–2.14 (m, 2 H), 1.90–1.99 (m, 2 H), 1.09 (s, 9 H), 0.36 (s, 3H), 0.29 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169.6, 154.7, 153.1, 147.3, 138.3, 136.8, 131.7, 128.6, 126.2, 121.4, 119.2, 116.5, 113.7, 80.7, 70.5, 28.8, 25.9, 22.2, 20.9, 18.8, 18.5, -3.9, -4.0; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_4$: C, 72.46; H, 6.08, Found: C, 72.58; H, 6.21.

【0052】

第2工程

ジオール 2 (83.1 mg, 0.179 mmol) の塩化メチレン溶液 (1.5 mL) を 0°C に冷却した後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体の塩化メチレン溶液 (0.10 mL, 0.18 M, 0.018 mmol) をゆっくりと加えた。そのままの温度で 30 分攪拌した後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応を停止した。

生成物を酢酸エチルで 3 回抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別したのち、ろ液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシ

リカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル =90/10) で精製し、白色固体として、ケトン 3 (79.4 mg, 99%) を得た

得られたケトン 3 の物理化学性状は下記の通りである。

【 0 0 5 3 】

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.45 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.26 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.10 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.10 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.03 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 2.86 (dd, 1 H, $J = 18.0, 6.2$ Hz), 2.68 (ddd, 1 H, $J = 18.0, 11.2, 6.6$ Hz), 2.50–2.58 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.97–2.05 (m, 1 H), 1.90 (dd, 1 H, $J = 13.2, 2.7$ Hz), 1.52–1.66 (m, 1 H), 1.07 (s, 9 H), 0.28 (s, 3H), 0.26 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 198.6, 168.0, 154.0, 152.7, 137.4, 135.9, 134.5, 130.8, 129.3, 127.3, 125.4, 122.1, 120.5, 113.7, 51.4, 31.8, 25.9, 22.0, 20.9, 18.5, 18.1, -4.08, -4.13; IR 3010, 2947, 2927, 2856, 1701, 1666, 1571, 1454, 1267, 1241, 1001, 966, 835, 811, 785, 752 cm^{-1} .

【産業上の利用可能性】

【 0 0 5 4 】

本発明の製造方法を用いることによって、多様な置換基を立体選択的に導入することができるため、医薬化合物、農薬化合物、染料化合物、写真材料用化合物等を合成するための有用な中間体およびその製造方法を提供することができる。さらには、材料科学の分野にも貢献できるものである。

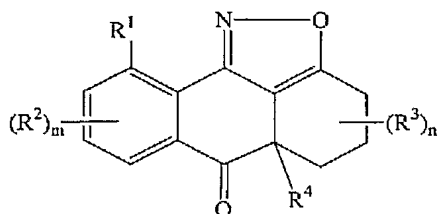
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 多環性化合物に関して、核間位に第4級不正炭素原子を有する化合物を立体選択的に合成する手法を提供することができる。

【解決手段】 本発明の課題は、下記一般式 (I) :

【化17】



(I)

(式中、 R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基等を示し； R^2 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基等を形成し； R^3 はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_{1\sim10}$ アルコキシカルボニル基等を形成し；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等を示し； m は0～3の整数を示し；そして n は0～6の整数を示す)で示される多環性ケトン化合物、およびその製造方法によって達成される。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 6 7 7 4 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 3 3 6 0 1 1 5]

1. 変更年月日 2 0 0 3 年 1 0 月 1 日
[変更理由] 新規登録
住 所 埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号
氏 名 独立行政法人 科学技術振興機構
2. 変更年月日 2 0 0 4 年 4 月 1 日
[変更理由] 名称変更
住 所 埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号
氏 名 独立行政法人科学技術振興機構